

Tamsulosine G04CA02, maart 2018

Indicatie

Benigne prostaathyperplasie (BPH).

Standpunt Ephor

Tamsulosine wordt door Ephor geadviseerd voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie (BPH) vergelijkbaar met andere alfablokkers. De klinische relevantie van het effect is beperkt. Eén retrospectieve cohortstudie toont een verhoogde kans op dementie in vergelijking met het niet gebruiken van BPH medicatie, en ook met andere alfablokkers. Dit kan berusten op een onbekende confounder. De studie geeft nog onvoldoende bewijs om tamsulosine niet aan te bevelen.

Tamsulosine is geregistreerd voor de indicatie benigne prostaathyperplasie.(1)
Tamsulosine is sinds 1995 internationaal in de handel.

Tamsulosine is een selectieve post synaptische alfa1-blokker die vooral werkt op de subtyperceptoren alfa-1a en alfa-1d, waardoor relaxatie van de gladde spieren van de prostaat en de urinebuis ontstaat. Hierdoor verbeterd de urinestroom.(2)

Ervaring: tamsulosine is in RCTs bij een klein aantal ouderen bestudeerd. De gegevens van patiënten >65 jaar werden niet apart weergegeven.

Effectiviteit:

BPH: bij 384 mannen met gemiddelde leeftijd van 66 jaar geeft tamsulosine (0,4 mg) een verbetering (-2,0 95%BI -2,9;-1,1) van de totale Internationale Prostaat Symptoom Score (IPSS) in vergelijking met placebo (p<0,001). Tamsulosine is vergelijkbaar met silodosine in deze studie.(3)

Bij 192 mannen met gemiddelde leeftijd 65 jaar geeft tamsulosine (0,2 mg) in vergelijking met placebo een niet significante verbetering (-6,8) van de totale Internationale Prostaat Symptoom Score (IPSS).(4)

Tamsulosine (0,4 mg) en dutasteride (0,5 mg) als combinatietherapie bij mannen met gemiddelde leeftijd van 66 jaar en gemiddeld tot ernstige BPH symptomen en een vergrote prostaat is statistisch significant beter dan het gebruik van tamsulosine alleen voor het reduceren van het risico op acute urine retentie (AUR) of een BPH-gerelateerde operatie (p≤0,001). Dutasteride was in vergelijking met tamsulosine beter in het reduceren van het risico op AUR of een BPH-gerelateerde operatie bij mannen in alle prostaatvolume subgroepen.(5)

Bijwerkingen: Bij het gebruik van tamsulosine kan het risico op dementie significant toenemen vergeleken met het gebruik van geen BPH medicatie of andere alfablokkers.(6) Dit kan berusten op een onbekende confounder. De studie heeft bevestiging nodig. Een vaak voorkomende bijwerking van tamsulosine is duizeligheid.(1)

Interactiepotentieel: middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: geen studies met data van patiënten >65 jaar.

Dosering: geen dosisaanpassing bij ouderen nodig

Gebruiksgemak: 1x daags. De tabletten en capsules met verlengde afgifte mogen niet worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Aantal >65 jaar: 192.(4)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)?

65-74 jaar: 73.124 mannen

75+ jaar: 79.043 mannen

Effectiviteit

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde parallel studie werd bij mannen (gemiddelde leeftijd: 66 jaar) het gebruik van tamsulosine (0,4 mg/dag, n=384) en silodosine (8 mg/dag, n=381) vergeleken met placebo (n=190) gedurende 12 weken. Het verschil ten opzichte van de baseline voor de IPSS score totaal was voor tamsulosine (-2,0 95%BI -2,9;-1,1) en silodosine (-2,3 95%BI -3,2;-1,4) significant afgenomen in vergelijking met placebo ($p < 0,001$). De kwaliteit van leven verbeterde bij het gebruik van tamsulosine (-1,1), silodosine (-1,1) en placebo (-0,8).(3)

In een dubbel blinde gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie werd bij 457 mannen (gemiddelde leeftijd 65 jaar) het gebruik van tamsulosine (0,2 mg, n=192), silodosine (8 mg, n=175) en placebo (n=89) gedurende 12 weken onderzocht. De veranderingen in totale Internationale Prostaat Symptoom Score (IPSS) was voor tamsulosine in vergelijking met placebo niet significant (-6,8) en voor silodosine in vergelijking met placebo significant (-8,3) verbeterd. De verbetering in IPSS bij placebo was -5,3.(4)

In een gerandomiseerde dubbel blinde parallelgroep studie (Combat studie) werd gedurende 4 jaar bij mannen (gemiddelde leeftijd: 66 jaar) met BPH het gebruik van tamsulosine (0,4 mg, n=1611), dutasteride (0,5 mg, n=1623) of een combinatie van deze beide middelen (n=1610) onderzocht. De combinatietherapie was statistisch significant beter dan het gebruik van tamsulosine alleen voor het reduceren van het risico op acute urine retentie (AUR) of een BPH-gerelateerde operatie ($p \leq 0,001$). Dit betrof de mannen met gemiddeld tot ernstige BPH symptomen en een vergrote prostaat. Dutasteride was beter dan tamsulosine in het reduceren van het risico op AUR of een BPH-gerelateerde operatie in alle prostaatvolume subgroepen. Voor mannen ≥ 65 jaar was de risico reductie (RR) in tijd tot klinische BPH-progressie na 4 jaar behandeling het hoogst voor tamsulosine (RR 21,4 95% BI 18,9-24,0), gevolgd door het gebruik van dutasteride (RR 18,9 95%BI 16,4-21,4). De laagste risico reductie werd aangetoond voor de combinatie therapie (RR 13,7 95%BI 11,5-15,9)(5,8).

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet beschikbaar voor ouderen.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

De tijd tot effect wordt binnen 12 weken bereikt.(3)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Bij BPH is de spiercontractiliteit significant verhoogd. Bij 38 mannen (gemiddelde leeftijd 65 jaar, range 50-77 jaar) reduceerde zowel tamsulosine als sildenafil significant spiercontracties. Tamsulosine was effectiever bij oudere patiënten ($R^2=0,36$, $p<0,01$) en mannen met een vergroot prostaatvolume ($R^2=0,41$, $p<0,05$), terwijl sildenafil effectiever was bij jongere mannen ($R^2=0,45$, $p<0,05$).(9)

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

In een retrospectieve cohort studie werd op basis van gegevens van een zorgverzekeringsdatabase in de VS bij mannen (40-85 jaar) met BPH het risico op het optreden van hypotensie onderzocht. Bij nieuwe gebruikers van tamsulosine was de incidentie van hypotensie hoger (42,4 events per 10.000 persoonsjaren) in vergelijking met gebruikers van een 5-alfa-reductase inhibitor. De kans op hypotensie bij het gebruik van tamsulosine nam toe tijdens de eerste vier weken (RR 1,84 95%BI 1,46-2,33) en tijdens week vijf tot acht (RR 1,85 95% BI 1,45-2,36) en bleef bestaan gedurende de behandeling (RR 1,19 95% BI 1,07-1,32).(10)

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

In een retrospectieve analyse is het gebruik van tamsulosine (0,4 mg) gedurende 12 weken onderzocht bij 574 mannen. Bijwerkingen traden vergelijkbaar op jongeren (<65 jaar) en ouderen (≥ 65 jaar) en er waren geen significante verschillen ten opzichte van placebo. Abnormale ejaculatie trad iets vaker op bij jongeren dan bij ouderen, maar dit was niet significant ten opzichte van de placebogroepen. Vasodilatatie trad bij jongeren (8,4%) en ouderen (4,2%) op, maar dit was vergelijkbaar met de placebogroepen (7,5% en 6%).(11)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Nee.

Delier

Nee.

Duizeligheid

Duizeligheid komt vaak (1-10%) voor.

Valneiging en/of motorische functie

Het optreden van duizeligheid (vaak 1-10%) en orthostatische hypotensie (soms 0,1-1%) kan het valrisico bij ouderen verhogen.

Sedatieve effecten

Nee.

Orthostatische effecten

Soms (0,1-1%) komt orthostatische hypotensie voor.

Invloed op voedselinname

Soms (0,1-1%) komen gastro-intestinale stoornissen voor, zoals braken of misselijkheid.

Hemostase

Niet bekend.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Palpaties kunnen soms (0,1-1%) optreden.

Cognitie

Omdat alfa-1-receptoren ook in de hersenen aanwezig zijn, bestaat er een mogelijkheid van invloed op cognitieve functies bij het gebruik van tamsulosine. In een cohort studie bij mannen (gemiddelde leeftijd 73 jaar) met BPH is op basis van database gegevens het gebruik van tamsulosine en het optreden van dementie onderzocht. Gebruik van tamsulosine gaf bij 31,3/1000 persoon jaren dementie in vergelijking met 25,9/1000 persoon jaren zonder gebruik van BPH medicatie (HR 1,17 95% BI 1,14-1,21). Ook in vergelijking met alfuzosine (HR 1,12 95% BI 1,03-1,22), doxazosine (HR 1,20 95% BI 1,12-1,28) of terazosine (HR 1,11 95% BI 1,04-1,19) was het risico op dementie bij tamsulosine significant verhoogd. De aantallen bestudeerde patiënten met tamsulosine (n=253.136) was groter dan met alfuzosine (n=17.934), doxazosine (n= 28.581) of terazosine (n=23.858). Er werd 1:1 gematched.(6) De geschatte NN is 186 per jaar, hetgeen betekent dat er 186 patiënten aan tamsulosine gedurende een jaar moeten worden bloot gesteld om bij één de diagnose dementie meer te krijgen in vergelijking met geen BPH medicatie.(7)

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Bij het gebruik van tamsulosine kan het risico op dementie significant toenemen vergeleken met het gebruik van geen BPH medicatie of andere alfablokkers. Dit kan berusten op een onbekende confounder. De studie heeft bevestiging nodig. Een vaak voorkomende bijwerking is duizeligheid.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ja, tamsulosine heeft interacties met HIV middelen. Combinatie met sterke en matige CYP3A4-remmers moet voorzichtig gebeuren. Diclofenac en warfarine kunnen de uitscheiding van tamsulosine versnellen. Het interactiepotentieel is gemiddeld: klinisch relevante interacties met: 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Mannen (gemiddelde leeftijd 77 jaar) die een cataract operatie hadden ondergaan in de afgelopen 5 jaar en recent tamsulosine gebruikten hadden een 2,3 maal hogere kans op het risico van ernstige bijwerkingen als gevolg van de cataract operatie. De geschatte NNH bij deze studie was 225 (95% BI 99-1666).(12)

Het 'Intra-operative Floppy Iris Syndrome' (IFIS) is waargenomen tijdens cataract- en glaucomoperaties bij een aantal patiënten onder behandeling met tamsulosine, of die daarmee voorheen waren behandeld. IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie verhogen.

Farmacokinetiek

De resorptie van tamsulosine is goed. Tamsulosine wordt langzaam gemetaboliseerd in de lever, mogelijk via CYP34A en CYP2D6 tot minder actieve metabolieten. De eliminatie is hoofdzakelijk met de urine als metabolieten.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Er is een single dose PK studie bij mannen (gemiddelde leeftijd 63 jaar), waarbij de $AUC_{0-\infty}$ van totaal plasma tamsulosine significant hoger was bij patiënten met matig nierfalen ($p < 0,05$) en ernstig nierfalen ($p > 0,005$). (13)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Er is een multiple-dose PK studie bij mannen (gemiddelde leeftijd 63 jaar), waarbij de steady state resultaten vergelijkbaar zijn met een single dose van tamsulosine. De AUC_{0-24} nam toe bij matig nierfalen ($p < 0,01$) en ernstig nierfalen ($p < 0,001$). (13)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee. De biologische beschikbaarheid van een tablet is 57% (nuchter) en neemt toe door een vetrijke maaltijd. Bij een capsule is dit ongeveer 100% (nuchter) en lager bij inname met voedsel.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

0,4 mg 1x/dag.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) is voorzichtigheid geboden. (1)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig. Bij ernstige leverinsufficiëntie mag tamsulosine niet gebruikt worden. (1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

De tablet en de capsule eenmaal daags innemen met ruim water. De capsule innemen na de eerste maaltijd van de dag. De capsule of tablet dient heel ingeslikt te worden en niet fijngeemaakt of gekauwd te worden omdat hierdoor de gereguleerde afgifte van het actieve bestanddeel wordt aangetast.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Er zijn anekdotische meldingen dat het staken van het gebruik van tamsulosine 1-2 weken voorafgaand aan de cataract- of glaucoomoperatie zinvol is, maar het voordeel van stopzetting van de behandeling is nog niet vastgesteld. IFIS is ook gemeld bij patiënten die de behandeling met tamsulosine gestopt hadden voor een langere periode voorafgaand aan de operatie.

Wanneer de behandeling met tamsulosine voortijdig wordt gestopt, kunnen uw oorspronkelijke klachten terugkeren. Gebruik daarom tamsulosine zolang uw arts voorschrijft, ook wanneer uw klachten reeds zijn verdwenen. Overleg altijd met uw arts indien u overweegt met deze behandeling te stoppen.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) tamsulosine: <https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0 DOMAIN,P0 LANG,P2 RESPPG,P2 SORT,P2 AS ATC:H,NL,10,PRODA,G04CA02>
2. Farmacotherapeutisch Kompas: tamsulosine <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/tamsulosine#eigenschappen>
3. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernández Fernández E; European Silodosin Study Group. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol.* 2011 Mar;59(3):342-52.
4. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int.* 2006 Nov;98(5):1019-24.
5. Roehrborn CG, Barkin J, Siami P, Tubaro A, Wilson TH, Morrill BB, Gagnier RP. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU Int.* 2011 Mar;107(6):946-54.

6. Duan Y, Grady JJ, Albertsen PC, Helen Wu Z. Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(3):340-348.
7. Gill SS, Bai AD. Beta testing the potential link between the alpha antagonist tamsulosin and dementia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Mar;27(3):349-350.
8. Montorsi F, Henkel T, Geboers A, Mirone V, Arrosagaray P, Morrill B, Black L. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT study. *Int J Clin Pract.* 2010 Jul;64(8):1042-51.
9. Lee SN., Chakrabarty B, Wittmer B, Papargiris M, Ryan A, Frydenberg M, Lawrentschuk N, Middendorff R, Risbridger GP, Ellem SJ, Exintaris B. Age Related Differences in Responsiveness to Sildenafil and Tamsulosin are due to Myogenic Smooth Muscle Tone in the Human Prostate. *Sci Rep.* 2017; 7: 10150.
10. Bird ST, Delaney JA, Brophy JM, Etminan M, Skeldon SC, Hartzema AG. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ.* 2013 Nov 5;347:f6320.
11. Chapple CR, Baert L, Thind P, Höfner K, Khoe GS, Spångberg A. Tamsulosin 0.4 mg once daily: tolerability in older and younger patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol.* 1997;32(4):462-70.
12. Bell CM, Hatch WV, Fischer HD, Cernat G, Paterson JM, Gruneir A, Gill SS, Bronskill SE, Anderson GM, Rochon PA Association between tamsulosin and serious ophthalmic adverse events in older men following cataract surgery. *JAMA.* 2009 May 20;301(19):1991-6.
13. Wolzt M, Fabrizii V, Dorner GT, Zanaschka G, Leufkens P, Krauwinkel WJ, Eichler HG. Pharmacokinetics of tamsulosin in subjects with normal and varying degrees of impaired renal function: an open-label single-dose and multiple-dose study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Jun;54(4):367-73.